

## СУБЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ. ЧАСТЬ II. БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД, ПЕМФИГОИД СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, ПРИОБРЕТЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

ТИХОНОВСКАЯ И.В., КАТИНА М.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 7-15.

## SUBEPIDERMAL BULLOUS DERMATOSES. PART II. BULLOUS PEMPHIGOID, MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID, EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA

TIKHONOVSKAYA I.V., KATINA M.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(3):7-15.

### Резюме.

Во второй части статьи, посвященной дерматозам с субэпидермальным расположением пузырей при гистологическом исследовании, описываются буллезный пемфигOID, пемфигOID слизистых оболочек, приобретенный буллезный эпидермолиз. Причина этих заболеваний неизвестна. Доказана их аутоиммунная природа. Большинство из них встречаются у людей пожилого возраста, что усложняет курацию таких пациентов. Клинически и патоморфологически они напоминают друг друга, однако патогенез, течение, осложнения и ассоциированная с ними патология различны. Дифференциальная диагностика основывается на данных прямой иммунофлюоресценции. Серологические исследования являются одним из методов диагностики и используются для мониторинга эффекта терапии и тяжести заболевания. Для лечения этой группы заболеваний в основном применяются иммуносупрессивные препараты. Требуется тщательный контроль безопасности проводимого лечения. Ряд специфических тестов необходим для профилактики побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.

*Ключевые слова:* буллезный пемфигOID, пемфигOID слизистых оболочек, приобретенный буллезный эпидермолиз.

### Abstract.

In the second part of the article dermatoses with subepidermal localization of blisters on histological examination such as bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita are described. The cause of these diseases is unknown. Their autoimmune nature has been proved. Most of them develop in the elderly, so problems in the care of these patients may occur. Clinically and pathomorphologically these dermatoses resemble each other, but the pathogenesis, their course, complications and the associated pathology are different. Diagnosis and differential diagnosis are based on direct immunofluorescence data. Serological studies are one of the methods of diagnosis and are used to monitor the treatment efficacy and the severity of the disease. Immunosuppressive drugs are mainly used for the treatment of this group of diseases that is why a careful monitoring of treatment safety is required. To prevent side effects of immunosuppressive therapy a number of specific tests are necessary.

*Key words:* bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita.

### Буллезный пемфигOID

Буллезный пемфигOID (БП) – хронический аутоиммунный буллезный дерматоз с субэпидермальным образованием пузырей. БП встречается

во всех странах и на всех континентах с некоторым преимуществом в европейских странах. В основном поражаются лица пожилого возраста, чаще после 60 лет. Чем старше пациент, тем выше риск развития БП. У лиц старше 90 лет риск раз-

вития БП в 300 выше, чем у лиц 60 лет и младше. Дети заболевают крайне редко, однако исключать это заболевание у них не следует. У новорожденных могут наблюдаться буллезные высыпания при передаче антител от матери, которая во время беременности страдала пемфигоидом беременных. Изучается генетическая предрасположенность к БП, у европейцев обнаружена его достоверная связь с аллелем DQB1\*0301 [1-4].

**Патогенез.** Мишенью собственных антител при буллезном пемфигоиде являются 2 гемидесмосомальных белка базальной мембраны: BP180 (BPAG2, коллаген XVII) и BP230 (BPAG1). BP180 является трансмембранным протеином с большим коллагеновым экстрацеллюлярным доменом, BP230 – цитоплазматический протеин, относящийся к семейству плакинов. BP230 также экспрессируется в центральной и периферической нервной системе. Домен NC16a эктодомена BP180 определяется как иммунодоминантный домен [1-4]. Иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA) показывает, что у пациентов с БП циркулирующие в сыворотке аутоантитела против BP180 встречаются в 79-93% случаев и их уровень коррелирует с тяжестью заболевания, анти-BP-230 антитела определяются реже – в 57-63% случаев и с тяжестью заболевания не коррелируют, но ассоциированы с локализованными типами БП и паранеопластическим БП. Последние исследования показывают, что в патогенезе БП может играть роль IgE в качестве анти-BP180 антитела. Его роль косвенно подтверждается эффектом омализумаба, который является моноклональным анти-IgE антителом [5-7]. Как редким вариантом буллезного пемфигоида описан анти-r200 пемфигоид с преимущественным поражением кожи ладоней и подошв, клинически напоминая дисгидрозиформный буллезный пемфигоид или дисгидротическую экзему [8]. Факторами риска развития БП являются психоневрологические расстройства (деменция, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт), биполярные расстройства, прикованность к постели. БП может быть индуцирован лекарствами: диуретиками (чаще всего антагонисты альдостерона, например спиронолактон), фуросемидом, буметанидом, нейролептиками, анальгетиками (финалгин), Д-пеницилламином, антибиотиками (ципрофлоксацин, амоксициллин), каптоприлом, препаратами золота и йода [9, 10].

**Клинические проявления.** В течение БП выделяют добуллезную и буллезную стадии. В

добуллезной стадии, которая может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев, БП проявляется плохо поддающемуся лечению зудом и может напоминать токсикодермию, почесуху, чесотку, крапивницу, экзему. Буллезная стадия характеризуется возникновением пузырей, пузырьков на клинически здоровой или эритематозной коже в сочетании с уртикарными папулами или отечными бляшками. Высыпания симметричны, локализуются на коже туловища и сгибателях, склонны приобретать кольцевидные или фигурные очертания, при поражении складок наблюдаются вегетации. Пузыри очень напряженные, содержат прозрачную жидкость, иногда она может приобретать геморрагический характер. Симптом Никольского отрицательный. Полость рта поражается приблизительно у 30% пациентов, другие слизистые поражаются редко.

Описано несколько атипичных форм распространенного и ограниченного буллезного пемфигоида (табл. 1) [1-4, 11]. К этой группе заболеваний относится и пемфигоид беременных [12].

Диагностика буллезного пемфигоида включает клинические проявления, цитологическое исследование мазков – отпечатков, гистологические данные, ПИФ серологические исследования.

**Патогистологическое исследование.** Определяются субэпидермальные пузыри с эозинофилами и/или нейтрофилами, дермальными инфильтратами, содержащими эозинофилы и/или нейтрофилы и увеличенным количеством эозинофилов вдоль базальной мембраны. В добуллезную стадию гистологическая картина может быть неспецифической и представлена эозинофильным спонгиозом.

**Прямая иммунофлюоресценция.** ПИФ является решающим тестом в диагностике БП. Для этого исследования забор кожи производится перифокально и помещается в специальную фиксирующую среду (аналогично забору материала при исследовании на вульгарную пузырчатку). Для БП характерно линейное расположение IgG и/или C3 вдоль эпидермально-дермального соединения. Иногда могут встречаться IgA и IgE с таким же расположением.

Серологическое исследование (непрямая иммунофлюоресценция и иммуноферментный анализ) включает обнаружение циркулирующих IgG к BP180 и BP230. Вначале определяется наличие антител к BP180 методом ИФА, затем (при отрицательном результате) антител к BP230. Следует помнить, что эти тесты могут быть позитив-

Таблица 1 – Атипичные формы буллезного пемфигоида

Атипичный распространенный БП	Атипичный локализованный БП
Дисгидрозиформная	Претибиальный
Вегетирующая	Пемфигоид вульвы
Узловатая	Перистомальный пемфигоид
Везикулезная (пузырьковая)	Пемфигоид области пупка
Напоминающая токсический эпидермальный некролиз	Пемфигоид культи конечности (пемфигоид дистальной части ампутированной конечности)
Узелковый пемфигоид	Пемфигоид парализованной конечности
Экземаподобный	Пемфигоид на месте радиотерапии (может быть распространенным)
Эритродермический	Пемфигоид Бранстинга-Перри (рубцующийся пемфигоид)

ны при других зудящих дерматозах и у здоровых людей, поэтому имеют значение для диагностики совместно с гистологическими данными и ПИФ [13-17].

**Дифференциальный диагноз.** В добуллезную стадию БП дифференцируют с пруриго, крапивницей, чесоткой, токсикодермией, укусами насекомых; в буллезную стадию – с пузырьчаткой, герпетическим дерматозом Дюринга, буллезной токсикодермией, синдромом Стивенса-Джонсона, поздней кожной порфирией, контактно-аллергическим дерматитом, приобретенным буллезным эпидермолизом. У детей БП дифференцируется также с врожденным буллезным эпидермолизом и пиодермией [1-4, 18].

**Лечение.** Аппликация сильнодействующих топических глюкокортикостероидов (ГК), например, клобетазола пропионат в дозе 20-30 мг в день в течение 1 месяца и 2 недель после достижения ремиссии с последующим постепенным снижением дозы в течение 6-9 месяцев, предотвращает развитие осложнений глюкокортикостероидной терапии и, по ряду исследований, является первой линией терапии БП при локализованных формах БП и БП средней тяжести. ГК наносятся на все тело, включая здоровую кожу, пузыри и эрозии, исключая лицо. Увеличение дозы больше 40 мг в сутки может быть в случае отсутствия эффекта от лечения в течение 1-3 недель. Ряд исследователей отмечает, что суперсильные топические ГК особенно эффективны против анти-ВР180 антител. Альтернативой для топических ГК могут служить топические иммуномодуляторы (такролимус).

Первой линией системной терапии служат глюкокортикостероиды (преднизолон). В зависимости от тяжести заболевания преднизолон применяется в дозе от 0,3 до 1 мг/кг в сутки. Предпочтительная доза – 0,5 мг/кг. Более высокие дозы преднизолона (в отличие от вульгарной пузырьчат-

ки), как правило, не требуются. Следует помнить, что чем выше доза преднизолона, тем больший риск развития побочных эффектов и смерти пациента от них (чаще всего системные инфекции), но эффект лечения не отличается от более низких доз. Чаще всего терапевтический эффект достигается за 1-2 недели после начала терапии, если этого не происходит в течение 3 недель, то доза повышается до 0,75 мг/кг. Снижение дозы начинается через 15 дней после достижения терапевтического эффекта, но возможно и раньше. После достижения терапевтического эффекта доза снижается медленно от 4 до 6 месяцев от начала терапии до достижения минимальной дозы 0,1 мг/кг. В случае отсутствия обострения на этой дозе в течение 4-6 месяцев лечение можно прекратить. Таким образом, лечение БП может продолжаться от 9 до 12 месяцев. При снижении дозы необходимо учитывать собственный опыт или опыт клиники, однако существует мнение, что прекращение лечения в течение 6 месяцев приводит к быстрому обострению. Как пример режима снижения дозы существуют следующие схемы: первая – снижать преднизолон с шагом 20 мг 1 раз в неделю при дозе 60 мг/сутки и больше, с шагом 10 мг 1 раз в неделю при дозе 30-60 мг/сутки и с шагом 5 мг в неделю с дозой 30 мг/сутки и физиологической дозой; вторая схема – снижение преднизолона на 20% от исходной дозы каждые две недели. Если обобщать заключение о режиме снижения дозы ГК, то необходимо придерживаться правила: чем меньше доза ГК, тем меньше должен быть шаг. При тяжелых формах заболевания для достижения быстрого терапевтического эффекта применяется пульс – терапия метилпреднизолоном внутривенно ежедневно 0,5-1 г три дня подряд. При проведении такого лечения должна быть доступность реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии из-за риска развития нарушений сердечного ритма [1-4, 9, 17].

Альтернативная терапия для лечения БП применяется при наличии противопоказаний к системной ГК терапии: сахарный диабет, выраженный остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, однако эффективность этого лечения имеет низкий уровень доказательства.

Применяются: тетрациклины (окситетрациклин 2 г в день, доксициклин 200 мг в день перорально) в виде монотерапии или в сочетании с никотиномидом (до 2 г в день перорально), азатиоприн от 1 до 3 мг/кг в сутки (доза подбирается в зависимости от активности тиопуринов метилтрансферазы: у пациентов с генетически детерминированным дефектом этого фермента повышается риск супрессии костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), микофенолаты (микофенолата мофетил 2 г в сутки, микофеноловая кислота 1 - 44 г в сутки перорально), метотрексат до 15 мг однократно в неделю перорально, подкожно или внутримышечно, дапсон 1-5 мг/кг в сутки перорально. Циклоспорин из-за нефротоксичности, нейротоксичности и повышения артериального давления применять для лечения БП не рекомендуется [9, 17].

Есть ряд исследований, указывающих, что при распространенных, торпидных к лечению случаях эффективны ритуксимаб, омализумаб и внутривенный иммуноглобулин [18-20].

**Прогноз.** Хорошим БП считается длительная ремиссия или полное выздоровление после проведения основного курса лечения. Высокие титры анти-ВР180 антител в начале заболевания и после прекращения терапии говорят о повышенном риске рецидива в течение 1 года после прекращения лечения. Определение уровня анти-ВР180 антител на 0, 60 и 150 день лечения позволяет предсказать риск развития рецидива [17-19].

**Ассоциации с БП заболевания.** Из дерматологических заболеваний БП наблюдается в сочетании с псориазом и красным плоским лишаем, часто локализуясь на бляшках. У пациентов с БП чаще встречаются лимфопролиферативные заболевания, рак ЖКТ, легких, мочеполовой системы, но, скорее всего, эти заболевания характерны для возрастных групп, поэтому пациентам необходимо проводить скрининг на соответствующую онкологическую патологию. БП может встречаться у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Крона, ревматоидным артритом, дерматомиозитом, красной волчанкой, аутоиммунной тромбоцитопенией.

## Пемфигоид слизистых оболочек

Пемфигоид слизистых оболочек (син.: рубцующийся пемфигоид, рубцующийся пемфигоид глаз, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек) – заболевание из группы пемфигоидов с преимущественным поражением слизистых (конъюнктивы, полость рта, гортань, пищевод, слизистая носа, гениталии). Поражения кожи минимальны или отсутствуют. Заболевание чаще встречается у лиц старше 60 лет, с доминированием у женщин.

**Патогенез.** Главным антигеном – мишенью при пемфигоиде слизистых (ПС) является ВР180, однако в отличие от буллезного пемфигоида IgG направлены против его С-терминальных эпитопов (LAD – 1). У части пациентов вырабатываются антитела к ламинину 332 (син.: эпилегрин, ламинин 5), ламинину 331 (ламинин 6), интегрину  $\alpha 6$  и  $\beta 4$  и коллагену XII типа. Присутствие антител к ламинину 332 является признаком наличия малигнизации у 25% пациентов. Плохим прогностическим фактором течения заболевания является наличие одновременно IgG и IgA. Фиброз развивается из-за вторичной активации воспалительными цитокинами фибробластов [21].

**Клинические проявления.** В полости рта ПС проявляется эритемой, эрозиями, псевдомембранами, иногда интактными пузырями, при поражении десен – десквамативным гингивитом, могут выпадать зубы. Заканчивается процесс поверхностным рубцеванием. Высыпания могут быть на губе, щеках, деснах, языке. Если заболевание ограничивается полостью рта, то оно более благоприятно по течению по сравнению с поражением глаз, носоглотки, пищевода, гортани и слизистых гениталий. При поражении глаз наблюдаются явления конъюнктивита, фотофобия, эрозии роговицы. Процесс заканчивается симблефароном, анкилоблефароном, энтропионом и слепотой. При поражении носа появляются эрозии на слизистой, корки и рубцевание, что может привести к затрудненному носовому дыханию. Поражение пищевода характеризуется дисфагиями, болью при еде и формированием стриктур. Эрозии и язвы аногенитальной области могут привести к кровотечению. Кожа при ПС поражается редко. При таком течении заболевания пузыри локализуются чаще всего в верхней части туловища и на голове, могут сопровождаться вегетациями, заживают рубцеванием и рубцовой алопецией на голове или формированием вторичных пигментаций [21, 22].

**Диагноз.** Патоморфологическая картина ПС соответствует патоморфологической картине БП: субэпидермальный пузырь с эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами; рубцовые изменения отмечаются в старых или рецидивирующих поражениях.

**Прямая иммунофлюоресценция.** Непрерывное линейное отложение IgG и/или C3 в зоне базальной мембраны. Может также наблюдаться отложение IgA.

**Непрямая иммунофлюоресценция.** Отложение антител к BP180 и интегринам  $\alpha 6/\beta 4$  в эпидермальной (верхней) стороне части lamina lucida, к ламинину 332, ламинину 331, коллагену XII типа в дермальной (нижней) ее части.

**Дифференциальный диагноз.** Дифференциальный диагноз ПС проводят с БП, вульгарной пузырчаткой, приобретенным буллезным эпидермолизом, красным плоским лишаем (буллезная и пемфигоидная формы), многоформной экссудативной эритемой, буллезной системной красной волчанкой. Отличить ПС от БП и приобретенного буллезного эпидермолиза сложно по нескольким причинам: количество циркулирующих антител при ПС меньше, чем при БП; обнаружение антител к С-терминальному эпитопу BP180 недоступно в рутинной практике; в нижней части lamina lucida откладываются антитела к ламинину 332 и анти – p200 антитела [21-23].

**Лечение.** Основная цель лечения – предотвращение рубцевания, особенно при поражении глаз, носоглотки, гортани, пищевода. Топическое лечение включает применение глюкокортикостероидов высокой степени активности, топических кортикостероидов внутриочагово. Альтернативой топическим глюкокортикостероидам может быть топический такролимус.

Для выбора системной терапии Первый международный консенсус по пемфигоиду слизистых оболочек (2002) рекомендует использовать понятия «пациенты высокого риска» и «пациенты низкого риска». К «пациентам высокого риска» относятся пациенты с поражением в одной любой из областей: глаза, носоглотка, гениталии, пищевод, гортань. Для инициативной терапии этих пациентов рекомендуется назначать преднизолон 1-1,5 мг/кг/день вместе с циклофосфамидом 1-2 мг/кг/день. Альтернативой циклофосфамиду может быть азатиоприн 1-2 мг/кг/день (после определения уровня тиопуринов метилтрансферазы), однако он действует медленно. Альтернативным препаратом инициативной

терапии может быть дапсон (после определения уровня глюкозы – 6 - фосфатдегидрогеназы) в начальной дозе 50 мг/день с постепенным ее повышением. Эффективной является доза дапсона 100-200 мг/день, однако его эффект наступает медленно. Есть наблюдения эффективности иммуноглобулина внутривенно по 2 мг/кг циклами, микофенолата мофетила 35-45 мг/кг/день, метотрексата 12,5-22,5 мг/нед, циклоспорина 100-250 мг/день, блокаторов ФНО $\alpha$  (этанерсепт по 25-50 мг один или два раза в неделю), ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 недели. Лечение «пациентов низкого риска» (поражается только полость рта или полость рта и кожа) включает дапсон, начиная с 50 мг/день, постепенно повышая дозу, преднизолон 0,5 мг/кг/день, тетрациклин 1500-2000 мг/день в сочетании с никотиамидом 2-2,5 г/день [24].

### **Приобретенный буллезный эпидермолиз**

Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) – редкий аутоиммунный дерматоз с буллезными поражениями кожи и слизистых, клинически напоминает буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых, врожденный буллезный эпидермолиз. Из-за относительной редкости дерматоза сложно сказать о его эпидемиологии. Заболевать могут лица разного возраста, но чаще в третьей и пятой декаде жизни.

**Патогенез.** ПБЭ развивается из-за выработки аутоантител класса IgG к коллагену 7 типа (C $\alpha$ 7), который является компонентом якорных фибрилл (специальные структуры, соединяющие эпидермис, базальную мембрану и дерму). Аутоиммунная природа ПБЭ может объясняться частым наличием HLA – DR2 у пациентов с этим заболеванием. Как известно, HLA – DR2 ассоциирован с гипериммунной реакцией организма [25, 26].

**Клинические проявления.** Выделяются две большие формы ПБЭ: классическая, или механобуллезная форма ПБЭ, и неклассическая, или немеханобуллезная форма. К последней относят пемфигоидоподобный, напоминающий рубцующийся пемфигоид, напоминающий пемфигоид Бранстина – Перри (Brunsting-Perry pemphigoid), напоминающий IgA – линейный дерматоз ПБЭ (табл. 2). Различные клинические формы могут присутствовать одновременно (чаще всего сочетаются классическая и пемфигоидоподобная формы), трансформироваться друг в друг с мед-

Таблица 2 – Клинические проявления приобретенного буллезного эпидермолиза

Клиническая форма	Клинические проявления
Классический ПБЭ (приобретенная механобуллезная болезнь)	Хрупкость кожи, невоспалительные пузыри (могут быть с геморрагическим содержимым) в местах повышенной травматизации (локти, колени, кисти, стопы, область крестца), на слизистых (полость рта, пищевод); корочки, чешуйки, эрозии, дистрофия ногтей, рубцы, милиумы. Имитирует врожденный буллезный эпидермолиз
Пемфигоидоподобная форма	Сочетание клинических проявлений буллезного пемфигоида и классической формы ПБЭ
Напоминающий пемфигоид слизистых	Пузыри на слизистых (полость рта, конъюнктив, верхняя часть пищевода, влагалище, анус) с поражением или без гладкой кожи, которые регрессируют с формированием рубца. Возможно поражение трахеи. В отличие от классической формы нет поражения кожи на местах, подверженных травматизации
Напоминающий пемфигоид Бранстинга-Перри	Буллезные высыпания на голове и шее с формированием рубца
Напоминающий линейный IgA – буллезный дерматоз	Напряженные пузыри, пузырьки, склонные к формированию кольцевидных очагов с поражением слизистых

ленным формированием в конечном итоге классического ПБЭ [25-28]. Осложнениями ПБЭ являются рубцы, контрактуры и стеноз пищевода.

**Диагноз.** Диагноз ПБЭ – трудная задача, поскольку бывает крайне сложно отличить его от других буллезных дерматозов, в первую очередь от БП. ПБЭ нужно подозревать, если у пациента с клинической картиной БП вовлечены слизистые, волосистая часть головы и шея, эрозии заживают с формированием рубца и милиумов, или заболевание развилось до 70 лет. «Золотой стандарт» – иммуноэлектронная микроскопия, позволяющая определить уровень отложения IgG – недоступный метод в практическом здравоохранении. Гистологические данные аналогичны другим субэпидермальным дерматозам.

**ПИФ.** Обнаруживается отложение IgG на дермальной стороне искусственного пузыря в виде u – пилообразных линейных паттернов (Direct Salt Splint Skin Immunofluorescence, DSSSI). Клинические проявления, наличие субэпидермальных пузырей и отложение IgG в зоне базальной мембраны в виде u - пилообразных линейных паттернов могут быть достаточными для установления диагноза ПБЭ [26]. Для обнаружения антител против COL VII применяется иммуноблоттинг, ИФА [26].

**Дифференциальный диагноз.** ПБЭ дифференцируют с БП, поздней кожной порфирией, буллезной формой красной волчанки.

**Лечение ПБЭ.** Необходимо исключать трав-

матизацию кожи и вторичное инфицирование эрозий. Местно применяются топические глюкокортикостероиды. Универсальных рекомендаций по системному лечению ПБЭ нет. Лучшую эффективность показывает колхицин 0,6-2,5 мг/день (оценка эффекта через 6 месяцев), дапсон 1-2 мг/кг/день. Возможна комбинация этих препаратов. Воспалительные формы могут реагировать на системные глюкокортикостероиды в дозировке от 0,5 до 1,5 мг/кг/день как монотерапия, так и в комбинации с дапсоном или колхицином. Для лечения ПБЭ также применяется циклоспорин 3-9 мг/кг/день (монотерапия или комбинация с глюкокортикостероидами), высокие дозы внутривенного иммуноглобулина 400 мг/кг/день курсами по 5 дней 1 раз в 4 – 6 недель с увеличением интервала между циклами, низкие (500 мг) или высокие (1000 мг) дозы ритуксимаба на 1 и 15 день лечения [25, 28, 29].

## Заключение

Таким образом, учитывая клиническую схожесть субэпидермальных дерматозов, но различные течение и осложнения, для диагностики этой группы заболеваний необходимы иммуногистологические методы и электронная микроскопия. Для дерматолога должны быть доступны иммуносупрессивные препараты различных групп, что позволит снижать риск побочных эффектов и повысить качество оказания медицинской помощи.

## Литература

1. Аутоиммунные заболевания пожилого возраста: пемфигоиды / О. Хорват [и др.] // Дерматолог. – 2015. – № 3/4. – С. 242–248.
2. Григорьев, Д. В. Буллезный пемфигоид Левера / Д. В. Григорьев // РМЖ. Дерматология. – 2014. – № 8. – С. 598–604.
3. Буллезный пемфигоид Левера в практике врача-дерматолога / З. А. Невозинская [и др.] // Consilium medicum. Дерматология. – 2016. – № 3. – С. 10–11.
4. Сучкова, О. М. Буллезный пемфигоид / О. М. Сучкова // Бюл. мед. интернет-конф. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 519.
5. Hashimoto, T. Immunoglobulin E Autoantibodies in Bullous Pemphigoid Detected by Immunoglobulin E Enzyme-Linked Immunosorbent Assays / T. Hashimoto, D. Tsuruta, N. Ishii // JAMA Dermatol. – 2017 Jan. – Vol. 153, N 1. – P. 15–17.
6. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases / N. van Beek [et al.] // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12, N 3. – P. 267–277.
7. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid / T. James [et al.] // Clin. Immunol. – 2019 Jan. – Vol. 198. – P. 54–56.
8. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid / J. M. Meijer [et al.] // JAMA Dermatol. – 2016 Aug. – Vol. 152, N 8. – P. 897–904.
9. Bech, R. Comorbidities and Treatment Strategies in Bullous Pemphigoid: An Appraisal of the Existing Literature / R. Bech, L. Kibsgaard, C. Vestergaard // Fron. Med. – 2018. – Vol. 5. – Art. 238.
10. Clinical and Immunologic Factors Associated With Bullous Pemphigoid Relapse During the First Year of Treatment A Multicenter, Prospective Study / F. Fichel [et al.] // JAMA Dermatol. – 2014 Jan. – Vol. 150, N 1. – P. 25–33.
11. Тихоновская, И. В. Локализованный рубцующийся пемфигоид Brunsting - Perry, клинически напоминающий красную волчанку: случай из практики / И. В. Тихоновская, О. В. Лесничая // Дерматовенерология. Косметология. – 2015. – № 1. – С. 95–99.
12. Адашкевич, В. П. Дерматозы беременных : метод. рекомендации / В. П. Адашкевич. – Минск : Проф. изд., 2018. – 69 с.
13. Колос, Ю. В. Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа / Ю. В. Колос, А. М. Лукьянов // Здоровоохранение. – 2014. – № 3. – С. 56–61.
14. Махнева, Л. В. Экспрессия молекул адгезии кадгеринового комплекса и их роль в диагностике при аутоиммунных буллезных дерматозах / Л. В. Махнева, Л. В. Белецкая // Фундам. исслед. – 2012. – № 1. – С. 59–63.
15. Козловская, В. В. Дерматозы, сопровождающиеся отслойкой эпидермиса / В. В. Козловская, А. Бёер-Ауер // Consilium medicum. Дерматология. – 2014. – № 4. – С. 24–27.
16. Witte, M. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases / M. Witte, D. Zillikens, E. Schmidt // Front. Med. – 2018 Nov. – Vol. 5. – P. 296.
17. Bernard, F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment / P. Bernard, F. Antonicelli // Am. J. Clin. Dermatol. – 2017 Aug. – Vol. 18, N 4. – P. 513–528.
18. Shetty, S. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature / S. Shetty, A. R. Ahmed // J. Drugs Dermatol. – 2013 Jun. – Vol. 12, N 6. – P. 672–677.
19. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update / A. Czernik [et al.] // Autoimmunity. – 2012 Feb. – Vol. 45, N 1. – P. 111–118.
20. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature / N. Kremer [et al.] // Am. J. Clinical. Dermatology. – 2019 Apr. – Vol. 20, N 2. – P. 209–216.
21. Gupta, R. Epidermolysis bullosa acquisita / R. Gupta, D. T. Woodley, M. Chen // Clin. Dermatol. – 2012 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1. – P. 60–69.
22. Mucous membrane pemphigoid as a cause of acute dysphagia – an endoscopic study / K. Sawicka [et al.] // Prz. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. 247–249.
23. Bruch-Gerharz, D. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy / D. Bruch-Gerharz, M. Hertl, T. Ruzicka // Eur. J. Dermatol. – 2007 May-Jun. – Vol. 17, N 3. – P. 191–200.
24. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators / L. S. Chan [et al.] // Arch. Dermatol. – 2002 Mar. – Vol. 138, N 3. – P. 370–379.
25. Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options / M. Kasperkiewicz [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2016 Jan. – Vol. 136, N 1. – P. 24–33.
26. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая / В. В. Чикин [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 109–118.
27. Vorobyev, A. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita / A. Vorobyev, R. J. Ludwig, E. Schmidt // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 13, N 2. – P. 157–169.
28. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients / H. Iwata [et al.] // Orphanet. J. Rare Dis. – 2018 Sep. – Vol. 13, N 1. – P. 153.
29. Bevans, S. L. The use of rituximab in treatment of epidermolysis bullosa acquisita: Three new cases and a review of the literature / S. L. Bevans, N. Sami // Dermatol. Ther. – 2018 Nov. – Vol. 31, N 6. – P. e12726.

Поступила 27.12.2018 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

## References

1. Khorvat O, Yankaskova Y, Valke A, Sardi M. Autoimmune diseases of the elderly: pephigoids. Dermatolog. 2015;(3-4):242-8. (In Russ.)
2. Grigor'yev DV. Lever's bullous pemphigoid. RMZh. Dermatologiya. 2014;(8):598-604. (In Russ.)
3. Nevozin'skaya ZA, Korsun'skaya IM, Denisova EV, Guseva SD, Stoyanova GN, Cherepneva OV, i dr. Lever's bullous pemphigoid in a dermatologist's practice. Consilium

- Medicum Dermatologia. 2016;(3):10-1. (In Russ.)
4. Suchkova OM. Bullseed pemphigoid. *Biul Med Internet-konf.* 2014;4(5):519. (In Russ.)
5. Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N. Immunoglobulin E Autoantibodies in Bullous Pemphigoid Detected by Immunoglobulin E Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *JAMA Dermatol.* 2017 Jan;153(1):15-17. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4593
6. van Beek N, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):267-77. doi: 10.1586/1744666X.2016.1123092
7. James T, Salman S, Stevenson B, Bundell C, Kelly G, Nolan D, et al. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. *Clin Immunol.* 2019 Jan;198:54-56. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.015
8. Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2016 Aug;152(8):897-904. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1099
9. Bech R, Kibsgaard L, Vestergaard C. Comorbidities and Treatment Strategies in Bullous Pemphigoid: An Appraisal of the Existing Literature. *Fron Med.* 2018;5: art 238.
10. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and Immunologic Factors Associated With Bullous Pemphigoid Relapse During the First Year of Treatment A Multicenter, Prospective Study. *JAMA Dermatol.* 2014 Jan;150(1):25-33. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5757
11. Tikhonovskaya IV, Lesnichaya OV. Localized scarring pemphigoid Brunsting - Perry, clinically reminiscent of lupus erythematosus: a case study. *Dermatovenerologiya Kosmetologiya.* 2015;(1):95-9. (In Russ.)
12. Adaskevich VP. Dermatoses of pregnant women: metod. rekomendatsii. Minsk, RB: Prof izd; 2018. 69 p. (In Russ.)
13. Kolos YuV, Luk'yanov AM. Bullous dermatoses: diagnostic value of autoantibody detection by enzyme immunoassay. *Zdravookhranenie.* 2014;(3):56-61. (In Russ.)
14. Makhneva LV, Beletskaya LV. Expression of cadherine complex adhesion molecules and their role in diagnostics of autoimmune bullous dermatoses. *Fundam Issled.* 2012;(1):59-63. (In Russ.)
15. Kozlovskaya VV, Beer-Auer A. Dermatoses accompanied by epidermal detachment. *Consilium Medicum Dermatologia.* 2014;(4):24-7. (In Russ.)
16. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med.* 2018 Nov;5:296. doi: 10.3389/fmed.2018.00296
17. Bernard F, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Aug;18(4):513-528. doi: 10.1007/s40257-017-0264-2
18. Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol.* 2013 Jun;12(6):672-7.
19. Czernik A, Toosi S, Bystryń JC, Grando SA. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity.* 2012 Feb;45(1):111-8. doi: 10.3109/08916934.2011.606452
20. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidot M, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Apr;20(2):209-216. doi: 10.1007/s40257-018-0401-6
21. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012 Jan-Feb;30(1):60-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.011
22. Sawicka K, Baraniak J, Michalska-Jakubus M, Przyszlak-Szabala M, Pietrzak A, Mosiewicz J, et al. Mucous membrane pemphigoid as a cause of acute dysphagia – an endoscopic study. *Prz Gastroenterol.* 2015;10(4):247-9. doi: 10.5114/pg.2015.49475
23. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol.* 2007 May-Jun;17(3):191-200.
24. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators. *Arch Dermatol.* 2002 Mar;138(3):370-9.
25. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K, Ibrahim SM, Manz RA, Schmidt E, et al. Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. *J Invest Dermatol.* 2016 Jan;136(1):24-33. doi: 10.1038/JID.2015.356
26. Chikin VV, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Charikov VA. Purchased bullous epidermolysis: description of a clinical case. *Vestn Dermatologii Venerologii.* 2015;(3):109-18. (In Russ.)
27. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Feb;13(2):157-169. doi: 10.1080/1744666X.2016.1221343
28. Iwata H, Vorobyev A, Koga H, Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, et al. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep;13(1):153. doi: 10.1186/s13023-018-0896-1
29. Bevans SL, Sami N. The use of rituximab in treatment of epidermolysis bullosa acquisita: Three new cases and a review of the literature. *Dermatol Ther.* 2018 Nov;31(6):e12726. doi: 10.1111/dth.12726

Submitted 27.12.2018

Accepted 27.05.2019

#### Сведения об авторах:

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.



**Information about authors:**

*Tikhonovskaya I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Katina M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: [maryia26-77@mail.ru](mailto:maryia26-77@mail.ru) – Катина Мария Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenerology. E-mail: [maryia26-77@mail.ru](mailto:maryia26-77@mail.ru) – Mariya A. Katina.